

氏 名（本籍） 古 波 藏 健 太 郎

学 位 の 種 類 博 士（医 学）

学 位 記 番 号 医 第 3 2 4 3 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 13 年 3 月 7 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 平 成 5 年 3 月 23 日
琉球大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 輸 入 細 動 脈 の 血 管 抵 抗 調 節 機 序 に お け る チ ト ク ロ ー
ム P450 依 存 性 ア ラ キ ド ン 酸 代 謝 産 物 の 役 割

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教 授 伊 藤 貞 嘉 教 授 上 月 正 博

教 授 佐 藤 靖 史

論文内容要旨

【研究目的】

腎微小循環調節機序における epoxyeicosatrienoic acids (EETs) 及び 20-hydroxyeicosatetraenoic acid (20-HETE) などのチトクローム p450 依存性アラキドン酸代謝産物 (CYP450AA) の役割が注目されている。我々は、ウサギの輸入細動脈 (Af-Art) における basal diameter 及びアンジオテンシン II (Ang II) の収縮作用における内因性 EETs 及び 20-HETE の役割を単離輸入細動脈微小灌流法を用いて検討することを目的とした。

【研究方法】

1. Af-Art の単離・灌流 New Zealand white rabbit の Af-Art を糸球体を付着させたまま単離しガラスのパイペットを用いて 60mmHg で灌流した。bath の温度を 37°C にし 30 分間の equilibration period 後、各薬物に対する反応を録画して血管内径を測定した。2. プロトコール Af-Art の血管内径及び Ang II による収縮作用を miconazole (Mico : EETs 合成阻害薬 ; 10^{-6} M) または 17-octadecynoic acid (17-ODYA : EETs 及び 20-HETE 合成阻害薬 ; 10^{-6} M) の存在下/非存在下で比較した。また PD123319 (PD : Ang II 2 型受容体阻害薬 ; 10^{-6} M) 存在下で同様の検討を行った。

【研究結果】

basal diameter は Mico の前処置で減少し、17-ODYA の前処置で変化しなかった。Ang II の収縮作用は Mico で増強し、17-ODYA で減弱した。PD 存在下においても 17-ODYA は、減弱作用を示したが Mico の増強作用は消失した。

【結語】

以上の結果より 1) Af-Art の basal diameter の調節に内因性 20-HETE 及び EETs が関与している 2) Ang II による Af-Art の収縮作用は内因性 20-HETE により増強され、一方、内因性 EETs により減弱される。また後者の機序に AT_2R が関与していることが示唆された。

【研究の意義・独創的な点】

全身の血圧や神経、体液性調節因子などの影響を受けない実験方法を用いて Af-Art の収縮調節機序における CYP450AA の直接的な役割をはじめて明らかにした。これら CYP450AA の生

理的な役割についての理解を深めたという点のみならず，今後種々の病態における役割を検討する上において基盤となる重要な新知見を提供した。

審査結果の要旨

腎微小循環調節機序における epoxyeicosatrienoic acids (EETs) 及び 20-hydroxyeicosatetraenoic acid (20-HETE) などのチトクローム p450 依存性アラキドン酸代謝産物 (CYP450AA) の役割が注目されている。本研究はウサギの輸入細動脈 (Af-Art) における basal diameter 及びアンジオテンシン II (Ang II) の収縮作用における内因性 EETs 及び 20-HETE の役割を単離輸入細動脈微小灌流法を用いて検討した。方法はガラスのピペットを用い *in vitro* で灌流するもので、全身の血圧や神経、体液性調節因子などの影響を受けない実験方法であり、ユニークである。20-HETE や EET の合成阻害薬を用いての薬理学実験であるが、この実験系の限界でもある。結果として、1) Af-Art の basal diameter の調節に内因性 20-HETE 及び EETs が関与している、2) Ang II による Af-Art の収縮作用は内因性 20-HETE により増強され、一方、内因性 EETs により減弱される。また、後者の機序にアンジオテンシン II の 2 型受容体が関与していることが示唆された。

本研究は、CYP450AA の生理的な役割についての理解を深めたという点のみならず、今後種々の病態における役割を検討する上において基盤となる重要な新知見を提供した。また、文献的考察も適切であり、学位に十分値するものと思われる。